



Gruppo di Studio di  
Genetica Umana

WEBINAR LIVE

## GENETICA E CANCRO

26 Novembre 2021

Moderatore

Dr. Sebastiano Caruso

Coordinatore GDS Genetica Umana

---

### PROGRAMMA

16.00 Saluti Istituzionali

Sen. Dr. Vincenzo D'Anna - Presidente Ordine Nazionale Biologi

Dr. Maurizio Durini - Presidente Consiglio Nazionale Biologi

## *Il tumore della mammella e dell'ovaio* HBOC-Hereditary Breast-Ovarian Cancer

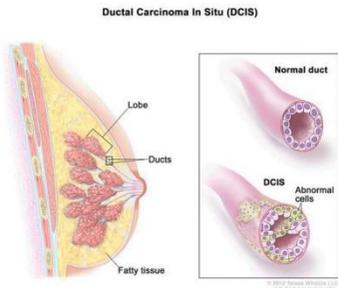
*Dr Luigi Antonio Greco*

*Dirigente Biologo Specialista in Genetica Medica*

*U.O.C. di Patologia Clinica P.O.Centrale-Genetica Medica -S.O. "S. Marco" Grottaglie ASL TA*

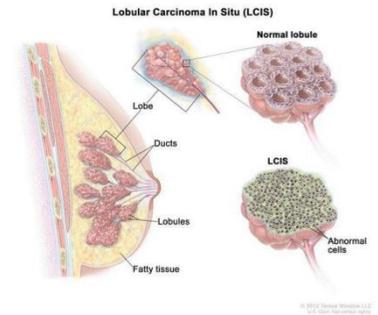
*GdS Genetica Umana ONB Puglia e Basilicata*

**Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome (HBOC)** is considered the main genetic cause of predisposition to **Breast cancer (BC)** and **Ovarian cancer (OC)**

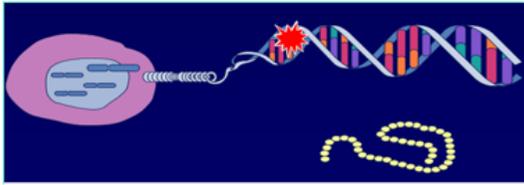


Il tumore della mammella rappresenta la neoplasia più frequente tra le donne, in percentuale diversa a seconda dell'età.

Il tumore ovarico, invece, ha un'incidenza più bassa, il 15-20% è maligno e di questi il 90% è diagnosticato in donne con età superiore ai 40 anni.

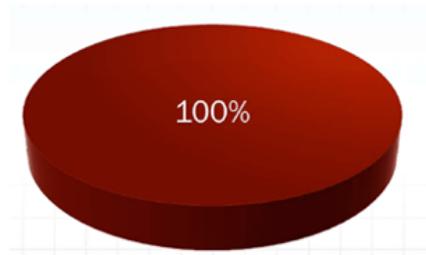


*Nell'anno 2020 sono state stimate quasi 55.000 nuove diagnosi di tumore al seno, che rappresentano circa il 30,3% di tutti i tumori femminili.  
Si attendono invece circa 5.200 nuove diagnosi di tumore ovarico, il quale rappresenta il 3% tutti i tumori femminili.*



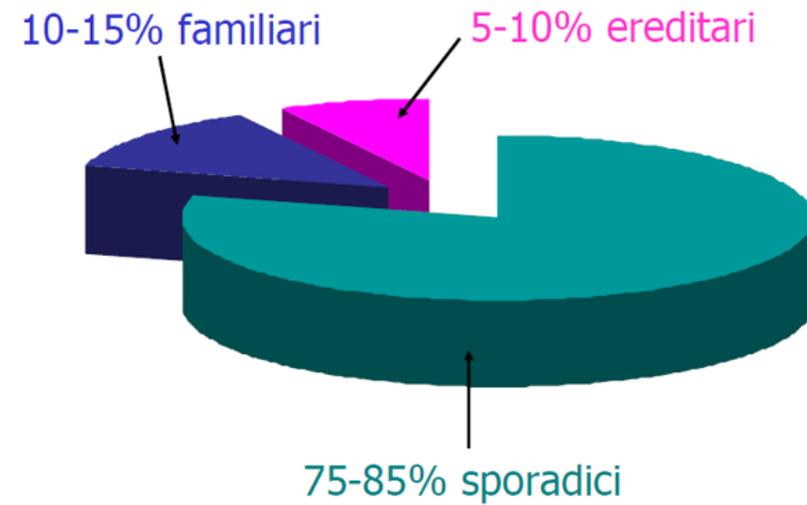
Il cancro è una malattia genetica

tutti i cancri sono dovuti a «mutazioni» nei nostri geni



hereditary cancers

La maggior parte dei tumori NON è ereditaria



## tumori ereditari

Con il termine di “*tumori ereditari*” ci si intende riferire a quelle patologie oncologiche che insorgono a causa della presenza di varianti genetiche costitutive che conferiscono rischi di cancro sensibilmente superiori a quelli della popolazione generale.



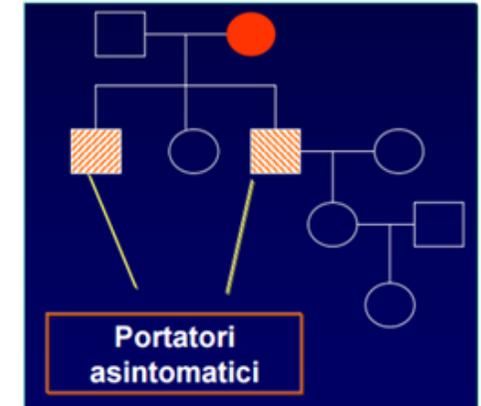
Ciò che viene ereditato non è la malattia, bensì la

**predisposizione**

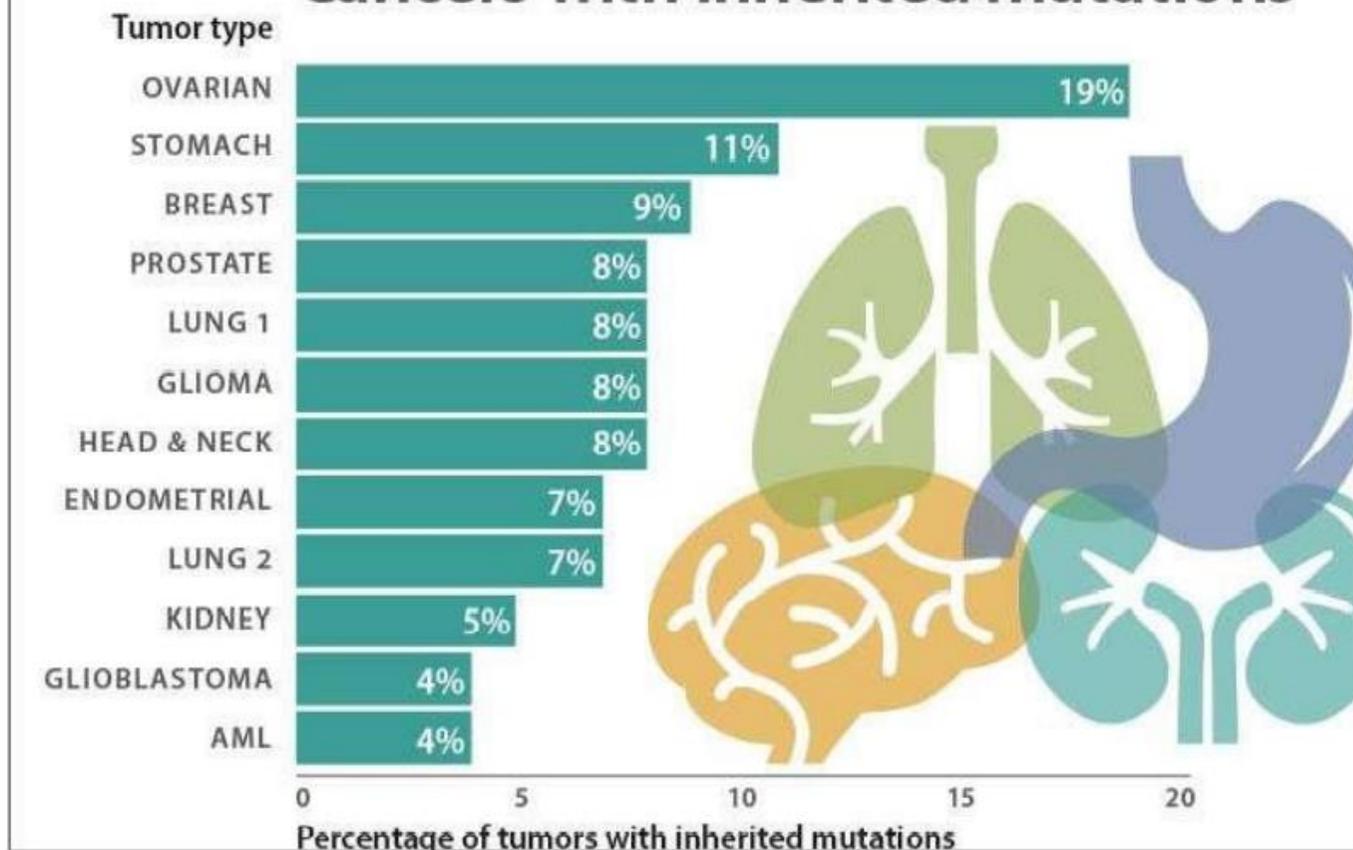


In assenza di ulteriori mutazioni nella cellula

**no cancro**



## Cancers with inherited mutations



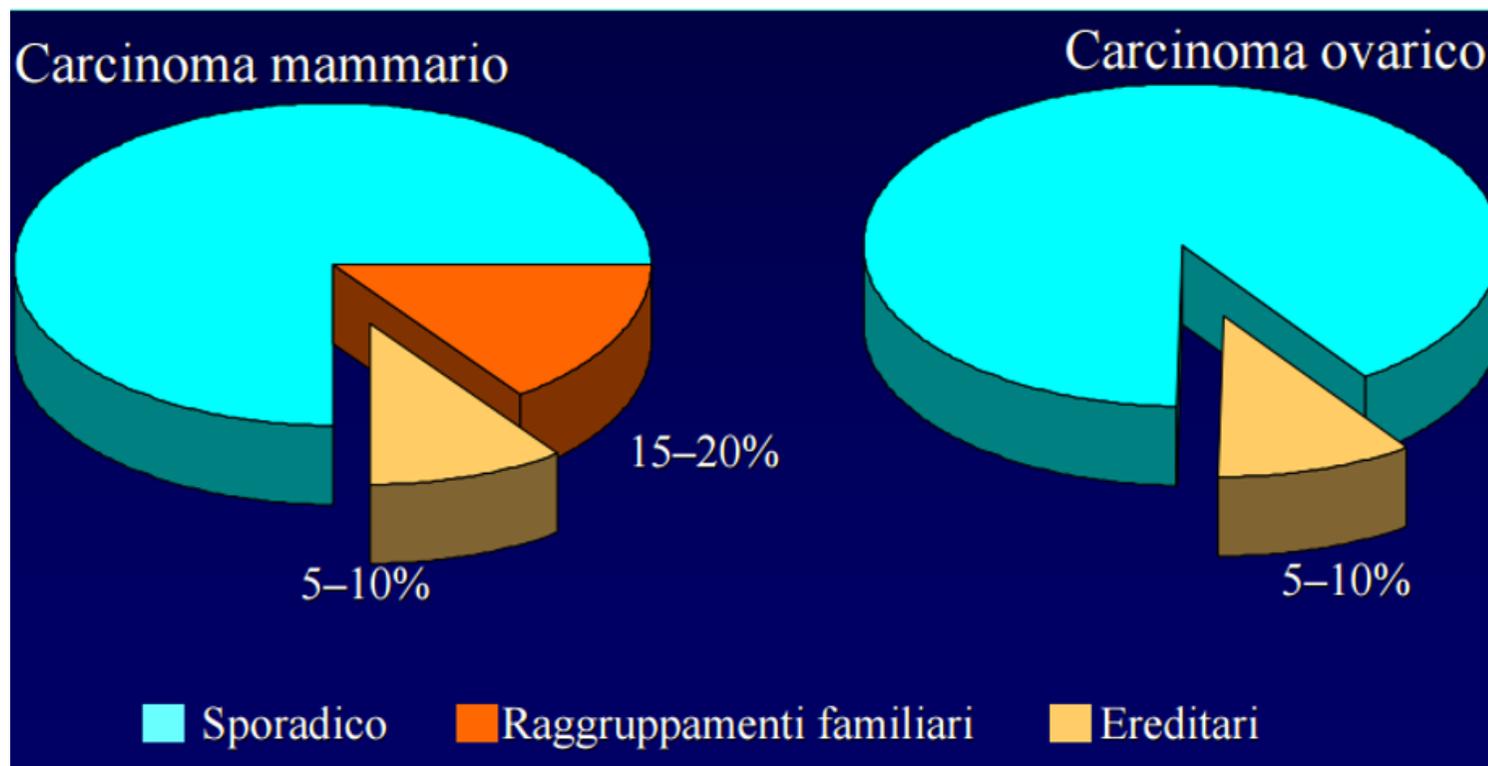
## tumore ereditario

Indizi .....



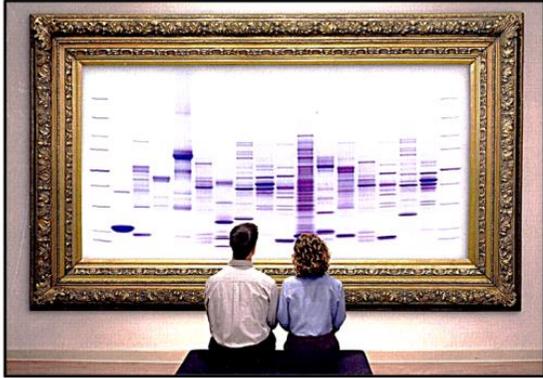
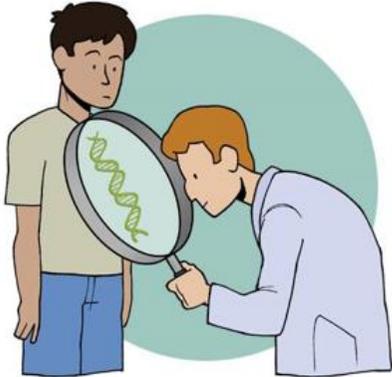
- ❖ Aggregazione familiare di specifici tumori  
(*es. mammella/ovaio; colon/endometrio;  
ca midollare della tiroide/feocromocitoma*)
- ❖ Insorgenza in età precoce
- ❖ Neoplasie multiple nello stesso individuo

In che proporzione i tumori della mammella e dell'ovaio sono ereditari?



# HBOC

Per questi tumori, la disponibilità dei test genetici ha portato alla messa a punto di percorsi di prevenzione primaria e/o di diagnosi precoce di provata efficacia



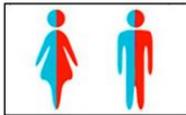
*«I test genetici sono analisi mediche che identificano eventuali modificazioni nei cromosomi, nei geni o nei loro prodotti. I risultati dei test possono confermare o escludere condizioni genetiche sospettate a livello clinico e sono in grado di stabilire la probabilità di una persona di sviluppare o trasmettere una malattia genetica».*

National Institute of Health, 2019

Diagnostici



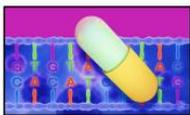
Portatori sani



Presintomatici



Farmacogenetici



Predittivi

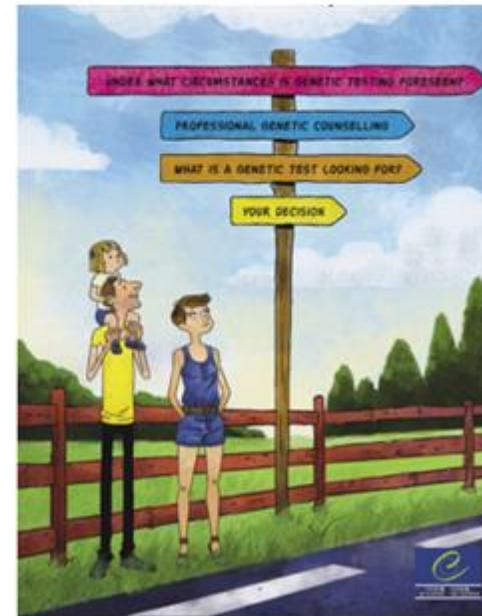




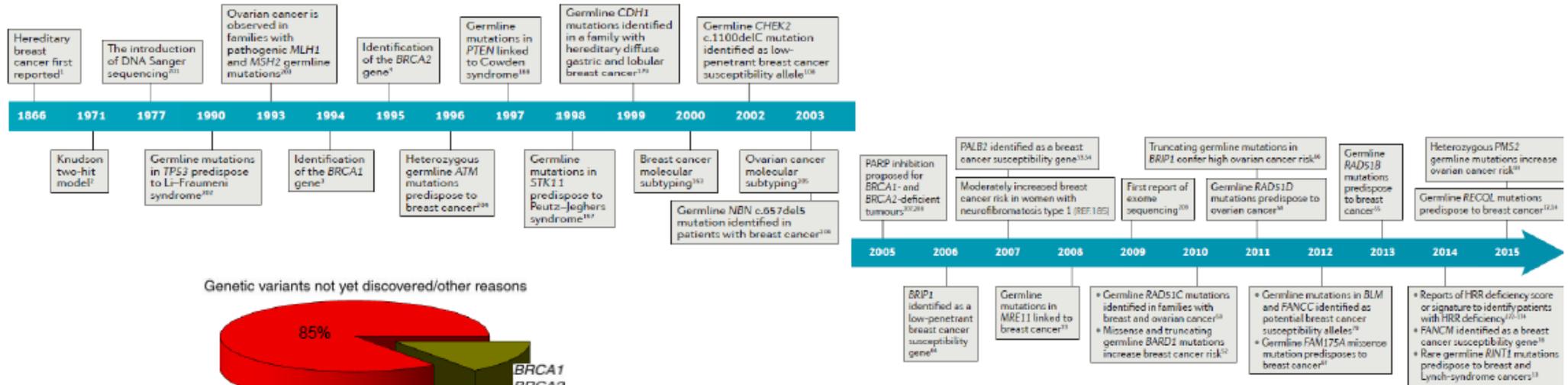
## test predittivi o di suscettibilità

Consentono di individuare i genotipi che di per sé non causano una malattia, ma comportano un aumento del rischio di svilupparla, in seguito all'esposizione a fattori ambientali favorenti, o alla presenza di altri fattori genetici scatenanti.

*Il risultato può solo predire un rischio aumentato o diminuito di contrarre una malattia, rispetto alla popolazione generale*



## Timeline in the identification of HBOC predisposing genes



Genetic variants not yet discovered/other reasons

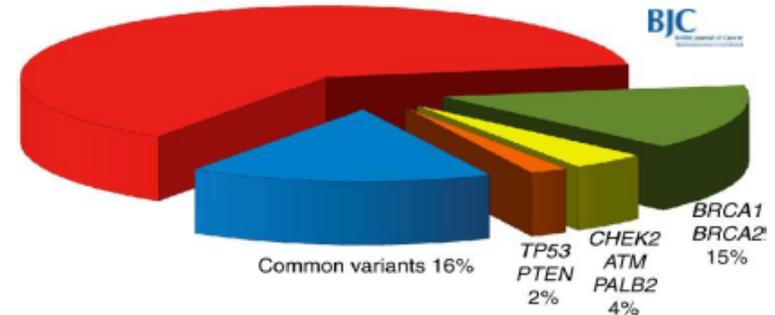


### BRCA1 / BRCA2 mutations:

- associated with increased risk of breast and ovarian cancer
- explain up to 15% of breast and ovarian cancer cases

A large proportion of breast cancers have no mutations in BRCA1/2

Genetic variants not yet discovered/other reasons 63%



A Rudolph. *British Journal of Cancer* Advance Online Publication. 12 January 2016  
doi:10.1038/bjc.2015.439

# HBOC-Hereditary Breast-Ovarian Cancer

I due geni principalmente coinvolti nella predisposizione ereditaria a HBOC sono **BRCA1 e BRCA2** (geni di suscettibilità ad alta penetranza)



## A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene *BRCA1*

Yoshio Miki, Jeff Swensen, Donna Shattuck-Eidens, P. Andrew Futreal, Keith Harshman, Sean Tavtigian, Qingyun Liu, Charles Cochran, L. Michelle Bennett, Wei Ding, Russell Bell, Judith Rosenthal, Charles Hussey, Thanh Tran, Melody McClure, Cheryl Frye, Tom Hattier, Robert Phelps, Astrid Haugen-Strano, Harold Katcher, Kazuko Yakumo, Zahra Gholami, Daniel Shaffer, Steven Stone, Steven Bayer, Christian Wray, Robert Bogden, Priya Dayananth, John Ward, Patricia Tonin, Steven Narod, Pam K. Bristow, Frank H. Norris, Leah Helvering, Paul Morrison, Paul Rosteck, Mei Lai, J. Carl Barrett, Cathryn Lewis, Susan Neuhausen, Lisa Cannon-Albright, David Goldgar, Roger Wiseman, Alexander Kamb, Mark H. Skolnick\*



## Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*

Richard Wooster\*, Graham Bignell\*, Jonathan Lancaster†, Sally Swift†, Sheila Seal\*, Jonathan Mangion\*, Nadine Collins\*, Simon Gregory§, Curtis Gumbs||, Gos Micklem§, Rita Barfoot\*, Rifat Hamoudi\*, Sandeep Patel\*, Catherine Rice§, Patrick Biggs\*, Yasmin Hashim\*, Amanda Smith†, Frances Connor†, Adalgeir Arason||, Julius Gudmundsson||, David Ficeneç\*\*\*\*, David Kelsell†, Deborah Ford†, Patricia Tonin\*\*, D. Timothy Bishop††, Nigel K. Spurr†, Bruce A. J. Ponder††, Rosalind Eeles\*, Julian Peto\*, Peter Devilee§§, Cees Cornelisse§§, Henry Lynch|||, Steven Narod\*\*\*, Gilbert Lenoir††, Valdgardur Egilsson†, Rosa Bjork Barkadottir†, Douglas F. Easton††, David R. Bentley§, P. Andrew Futreal||, Alan Ashworth† & Michael R. Stratton\*

*Regolano la corretta crescita e proliferazione delle cellule della mammella e degli annessi (tube, ovaie) e pertanto una loro alterazione (mutazione genetica) conferisce un rischio significativamente aumentato di sviluppare un carcinoma della mammella e/o di tube/ovaie/peritoneo*

## Frequenza di portatori di mutazioni *BRCA1* e *2*

~1/500 - 1/1.000 nella popolazione generale (Caucasica)

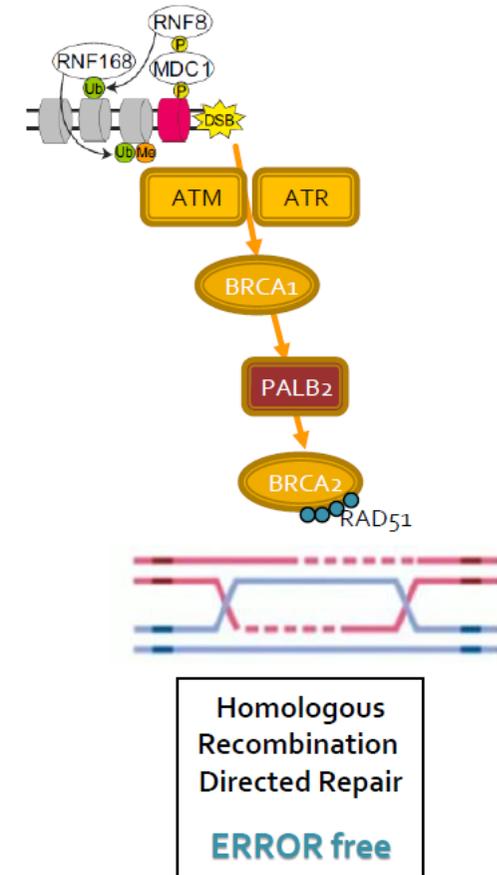
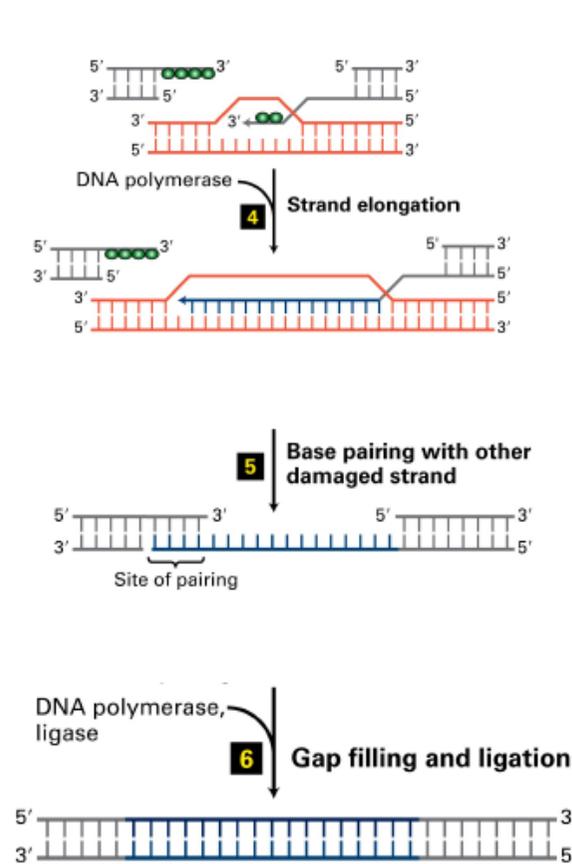
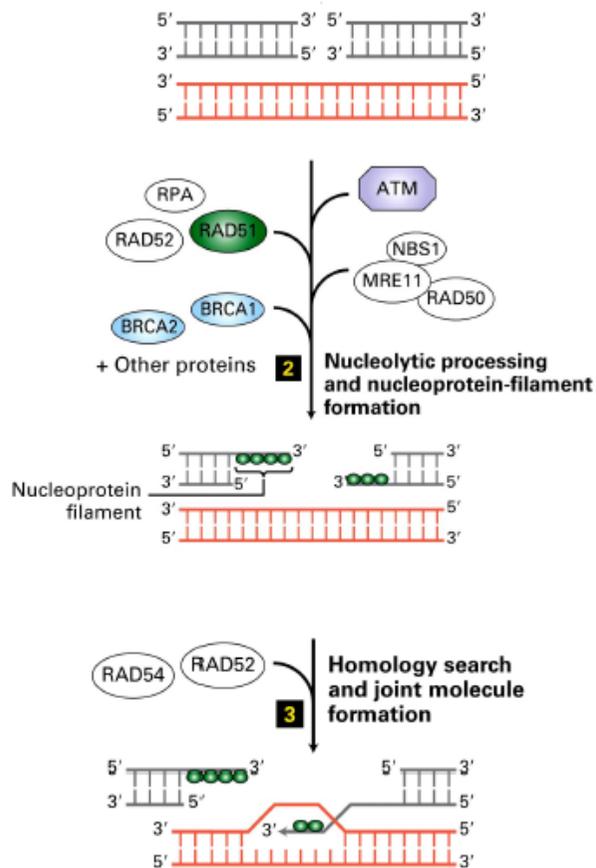
1/40 - 1/50 negli Ebrei Ashkenazi

*“effetto fondatore” -il ricorrere di una mutazione ereditata da un antenato comune*

# Homologous Recombination Repair (HR)

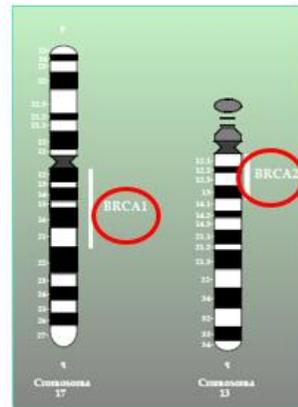
## Riparazione delle lesioni a doppio filamento mediante ricombinazione omologa

Cell 173, 972–988, May 3, 2018



## BRCA1 e BRCA2

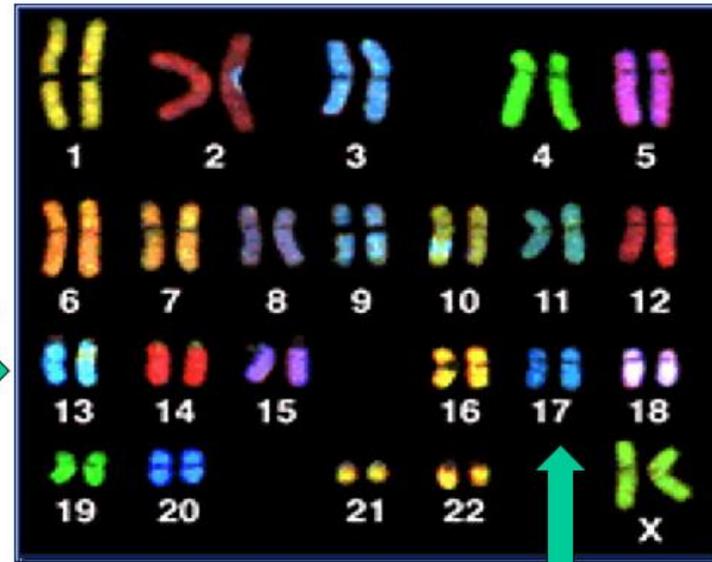
**BRCA1:** 22 esoni codificanti >5000nt  
**BRCA2:** 27 esoni codificanti >10.000nt  
 Non ci sono hot spot di mutazione  
 -80% frameshift o nonsense  
 -7% splice variant  
 -10% delezioni  
 ?Unclassified variant  
 -Polimorfismi



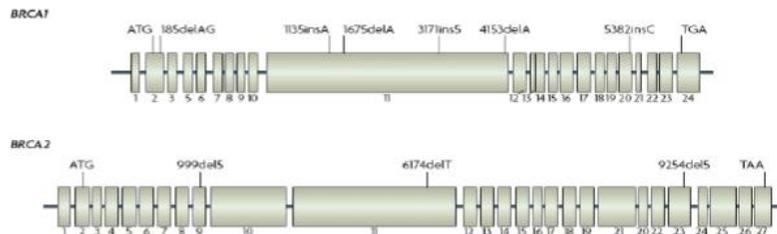
17q21

13q12

BRCA2



BRCA1



*Le mutazioni BRCA1 e BRCA2 sono presenti a livello germinale in tutte le cellule, ma il tumore insorge a livello somatico quando la copia sana del gene viene persa*

Gene	CME associati (%)
<b>BRCA1</b>	20-40%
<b>BRCA2</b>	10-30%
TP53	<1%
PTEN	<1%
<b>Geni sconosciuti</b>	30-70%

Carcinoma Mammario

Gene	COE associati (%)
<b>BRCA1</b>	~70%
<b>BRCA2</b>	~20%
MSH2, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2	~2%
Altri	~8%

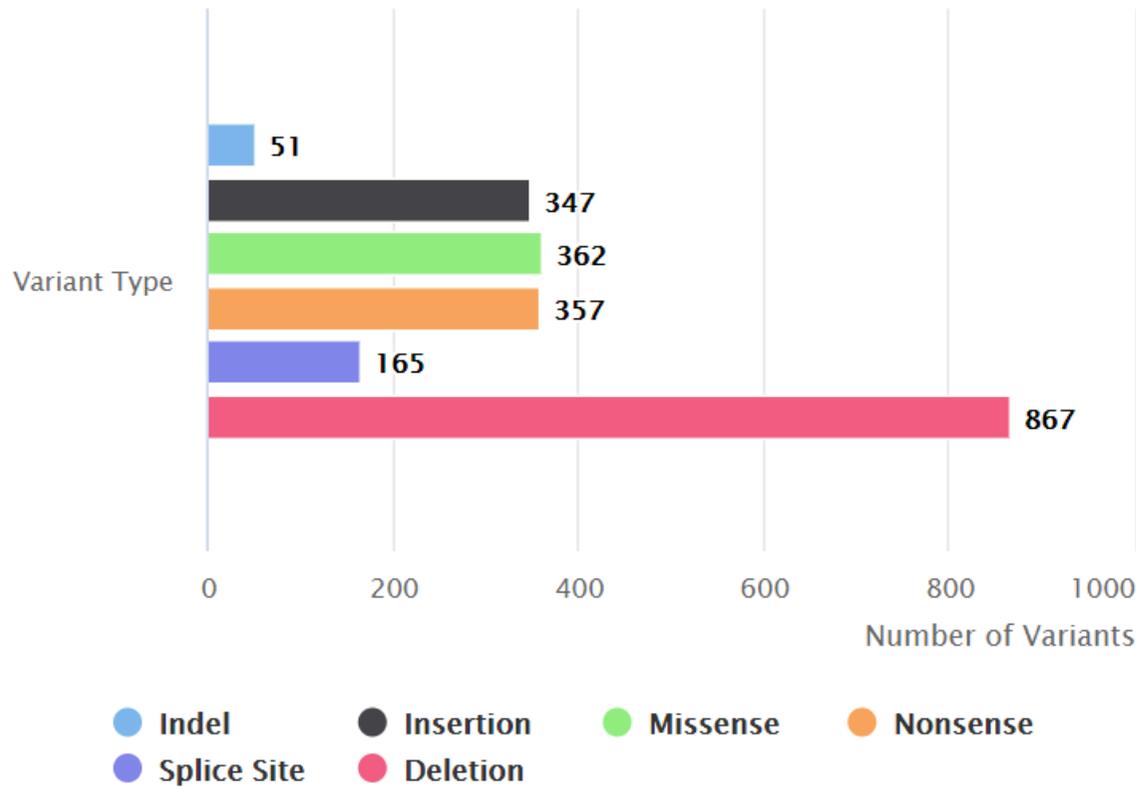
Carcinoma Ovarico

# BRCA1 Database

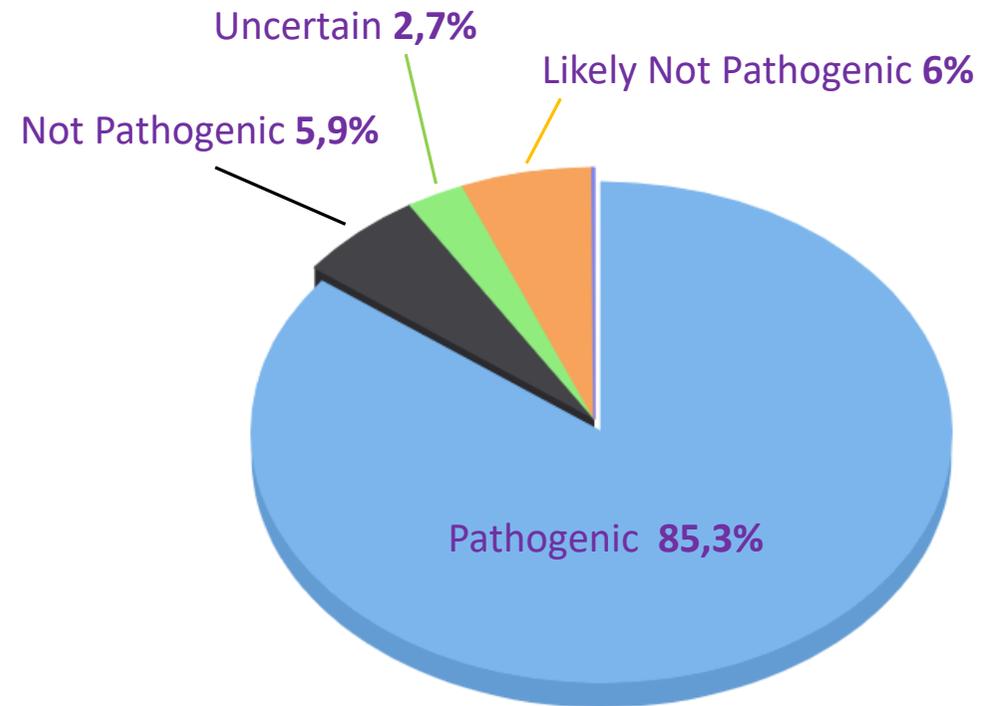
Last update: July 2021

2149 total entries

### Variant Type



### Variant Classification

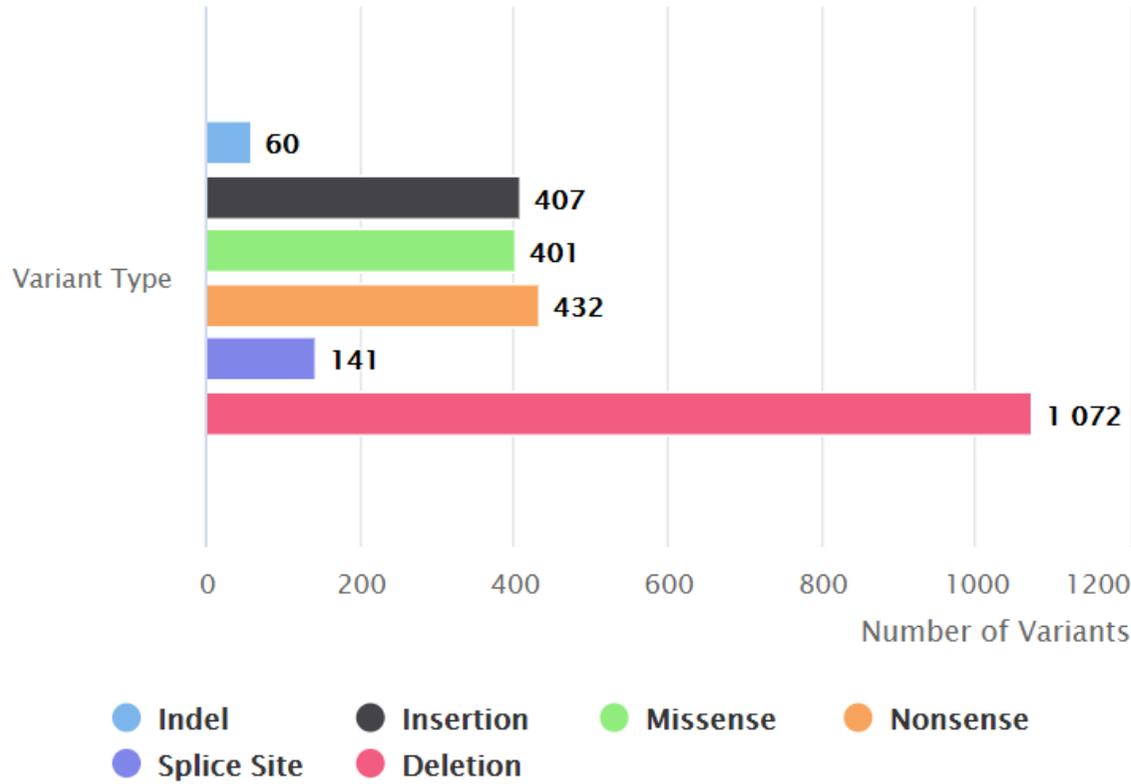


# BRCA2 Database

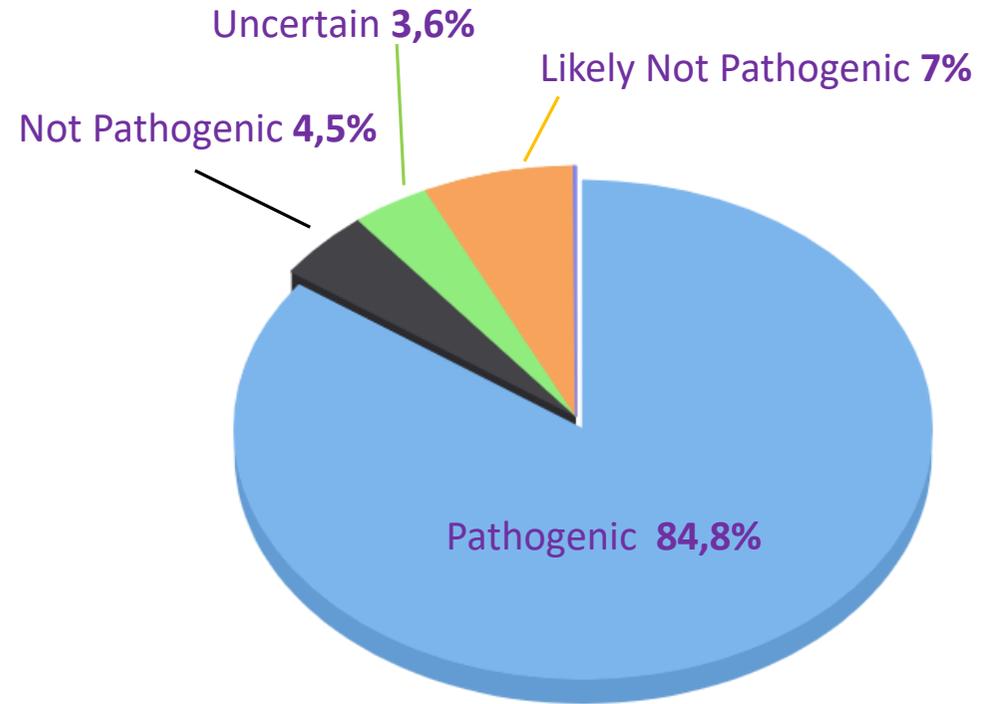
Last update: July 2021

2513 total entries

### Variant Type



### Variant Classification



## Interpretazione delle varianti genetiche BRCA

Criteria sviluppati dall'*Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles (ENIGMA)*, disponibili sul sito web del consorzio (<http://www.enigmaconsortium.org>)

ENIGMA classifica le varianti in **cinque categorie**, secondo le indicazioni IARC (International Agency for Research on Cancer - Plon et al., 2008) e dell'American College Medical Genetics and Genomics in collaborazione con l'Association for Molecular Pathology (ACMGG-AMP, - Richards et al., 2015)

Class	Quantitative Measure: Probability of Pathogenicity	Predictive Testing of At-Risk Relatives	Surveillance for At-Risk Relatives	Research Testing of Relatives
5: Pathogenic	>0.99	Yes	Full high-risk guidelines for variant carriers	Not indicated
4: Likely pathogenic	0.95-0.99	Yes <sup>b</sup>	Full high-risk guidelines for variant carriers	Yes
3: Uncertain	0.05-0.949	No <sup>b</sup>	Based on family history & other risk factors	Yes
2: Likely not pathogenic or of little clinical significance	0.001-0.049	No <sup>b</sup>	Based on family history & other risk factors - treat as "no <i>BRCA1/2</i> pathogenic variant detected" for this disorder	Yes
1: Not pathogenic or of no clinical significance	<0.001	No <sup>b</sup>	Based on family history & other risk factors - treat as "no <i>BRCA1/2</i> pathogenic variant detected" for this disorder	Not indicated

### Database di riferimento:

- BIC**, Breast Information Core (<http://www.nhgri.nih.gov/>);
- HGMD** - The Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=BRCA1/2>);
- UMD** locus Specific Database - The Universal Mutation Database (<http://www.umd.be/BRCA1/2/>);
- ClinVar** - Public archive of relationships among sequence variation and phenotype (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=brca1/2>);
- LOVD** - Leiden Open Variation Database (<http://proteomics.bio21.unimelb.edu.au/lovd/genes/BRCA1/2/>);
- ARUP** - University of Utah School of Medicine Department of Pathology <http://arup.utah.edu/database/BRCA/Variants/BRCA1/2/>);
- BRCAexchange** - Global Alliance for Genomics and Health (<http://brcaexchange.org/variants>).

**Table 1: IARC 5-tiered classification system with accompanying recommendations for family management<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Adapted for clarity from original tabular presentation published (Plon et al., 2008)

<sup>b</sup>Recommend continued testing of proband for any additional available testing modalities available for *BRCA1/2* e.g. rearrangements.



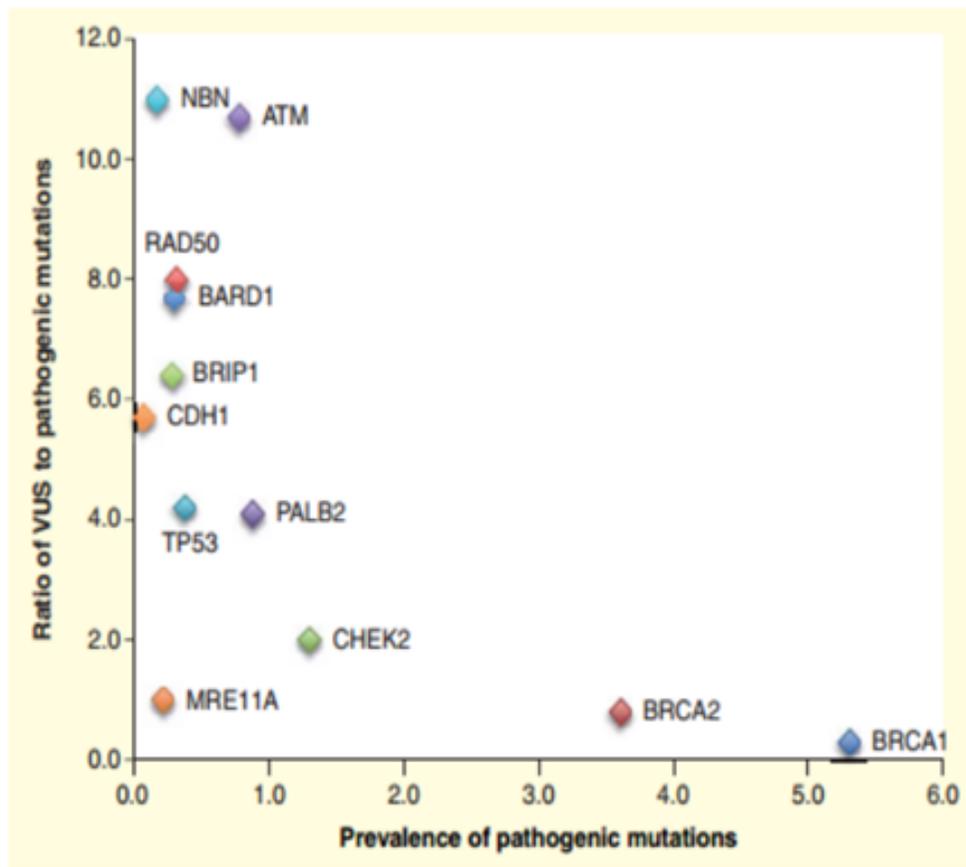


Figure 4. Relationship between the prevalence of pathogenic mutations and the ratio of variants of unknown significance (VUS) to pathogenic variants.

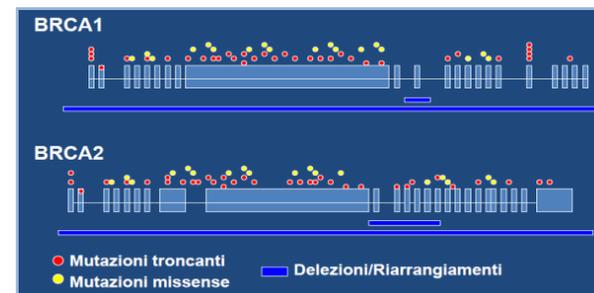
Lerner-Ellis, Jordan, et al. *Expert review of anticancer therapy* 15.11 (2015): 1315-1326.

### Varianti di significato incerto (UV/VUS)

Sostituzioni di **singoli amminoacidi**, **piccole delezioni o inserzioni** in-frame con un effetto sulla proteina non prevedibile

Circa il **10-20%** dei test genetici BRCA portano all'identificazione di varianti di significato incerto -VUS

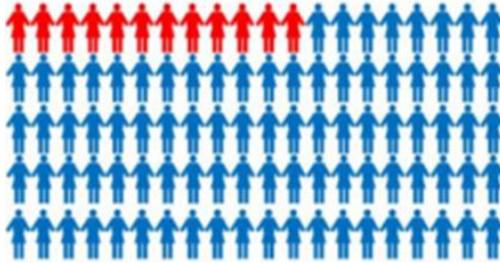
*Varianti dei geni BRCA1 e/o BRCA2 il cui significato in termini di aumento del rischio, non è attualmente noto*



RISCHIO DI SVILUPPARE UN TUMORE AL SENO

**12%**

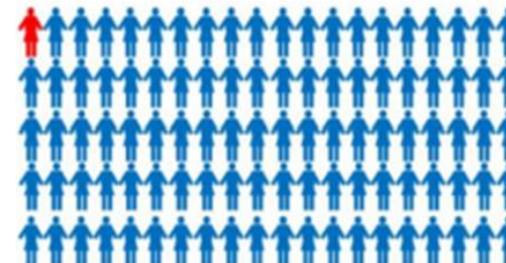
in donne senza mutazioni nei geni BRCA1/2



RISCHIO DI SVILUPPARE UN TUMORE ALL'OVAIO

**1%**

in donne senza mutazioni nei geni BRCA1/2



Rischio cumulativo medio di carcinoma mammario e dell'ovaio a 80 anni in donne con mutazione di BRCA 1-2 (Modificata da Kuchenbaecker KB, JAMA 2017<sup>4</sup>).

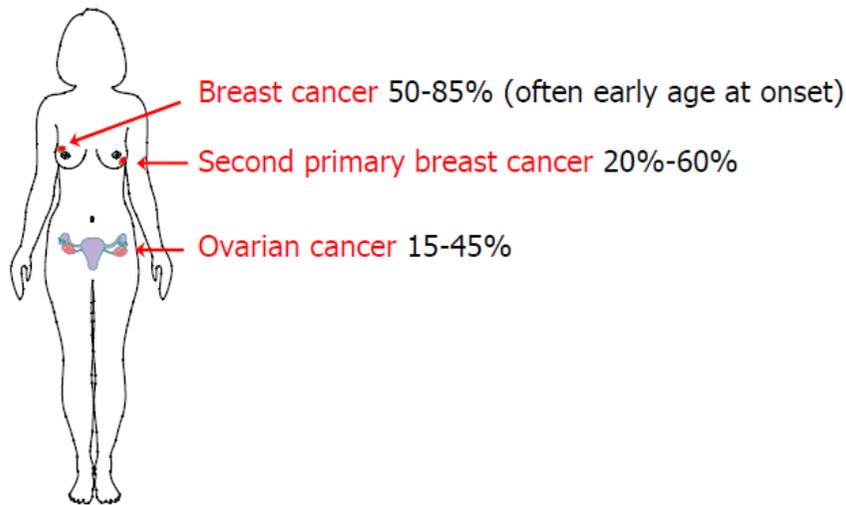
	Mutazione di BRCA1	Mutazione di BRCA2
Rischio di carcinoma mammario	72% (95% CI, 65% - 79%)	69% (95% CI, 61% - 77%)
Rischio di carcinoma ovarico	44% (95% CI, 36% - 53%)	17% (95% CI, 11% - 25%)

Rischio età specifico di tumore della mammella controlaterale dopo la prima diagnosi (Modificata da Kuchenbaecker KB, JAMA 2017<sup>4</sup>)

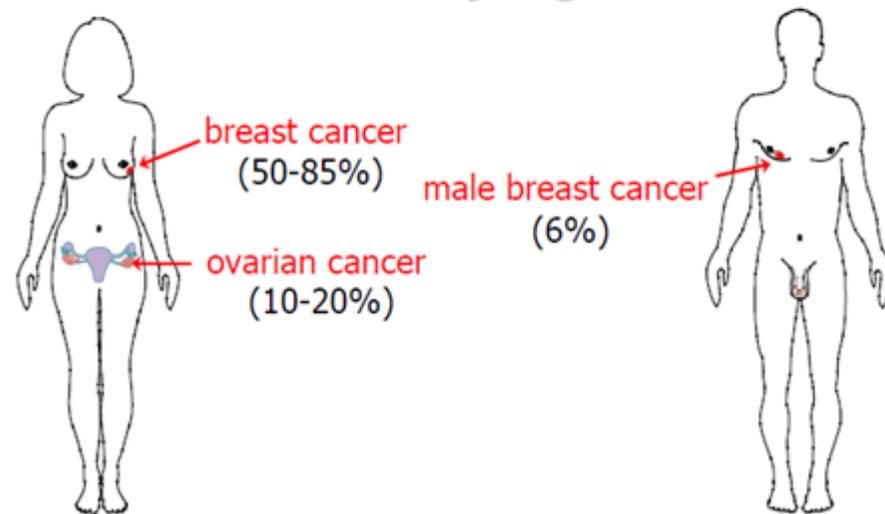
Anni dopo la prima diagnosi	Rischio di tumore mammario controlaterale	
	BRCA1(DS)	BRCA2 (DS)
< 5	0,13 (0,06)	0,08 (0,06)
>5-10	0,23 (0,07)	0,16 (0,09)
>10-15	0,32 (0,08)	0,21 (0,09)
>15-20	0,40 (0,10)	0,26 (0,13)
>20-45	0,53 (0,18)	0,65 (0,73)

DS. Deviazione Standard

## **BRCA1-Associated Cancers: Risk by age 70**

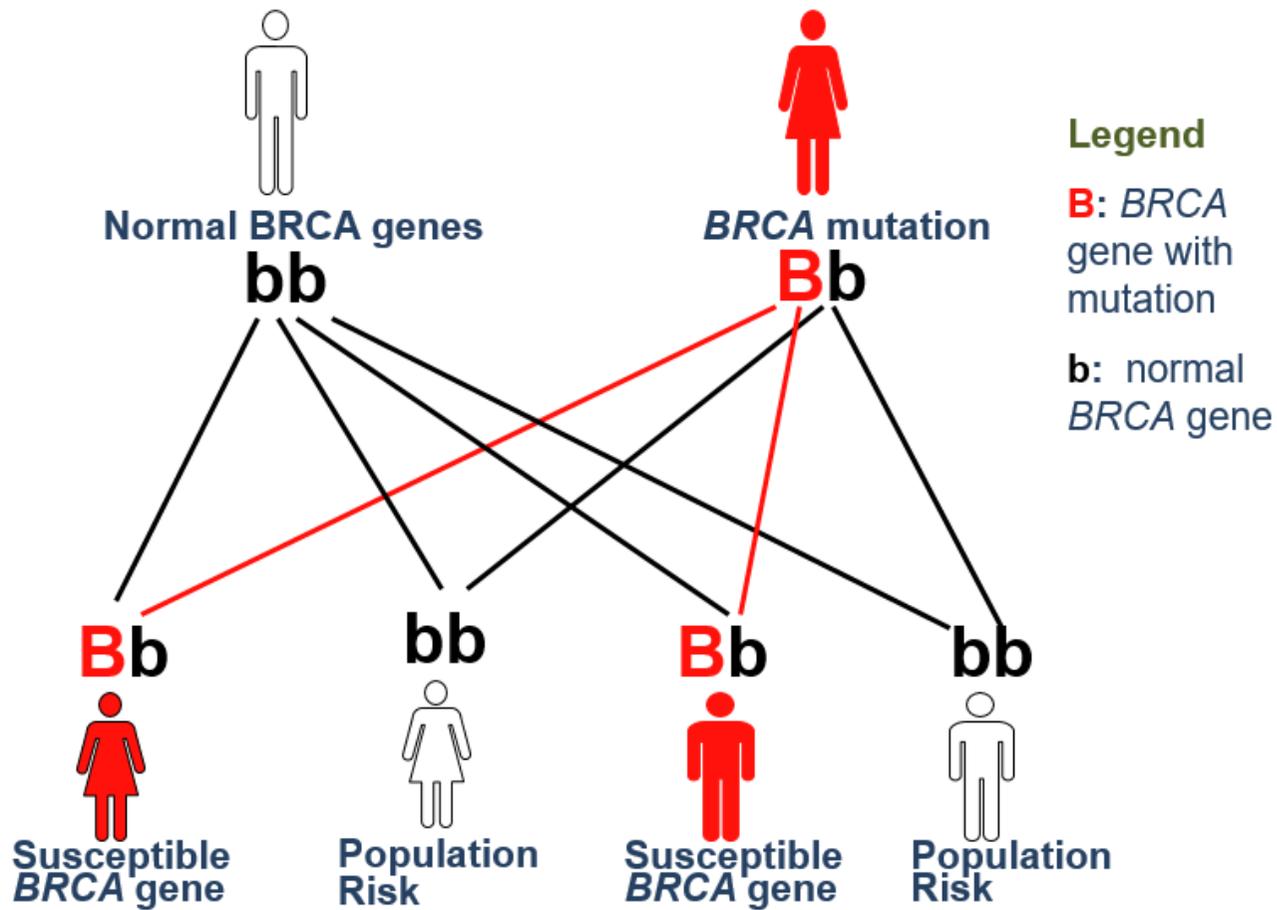


## **BRCA2-Associated Cancers: Risk by age 70**



*Increased risk of melanoma,  
prostate and pancreatic cancer*

## Autosomal Dominant Inheritance





FATTORI che modificano la penetranza delle mutazioni dei geni BRCA e/o ne fanno variare l'espressività cioè il fenotipo clinico

fattori di rischio

❑ ETA'

La probabilità di ammalarsi aumenta con l'età.  
*In oltre l'80% dei casi il tumore dell'ovaio compare in donne dopo la menopausa (> di 55 anni) mentre è poco frequente prima dei 40 anni.*

❑ FATTORI ORMONALI

- Uso di sostanze inducenti l'ovulazione
- Uso di estrogeni non controbilanciati da progesterone in post-menopausa per più di 10 aa
- Nulliparità
- Menarca precoce, menopausa tardiva

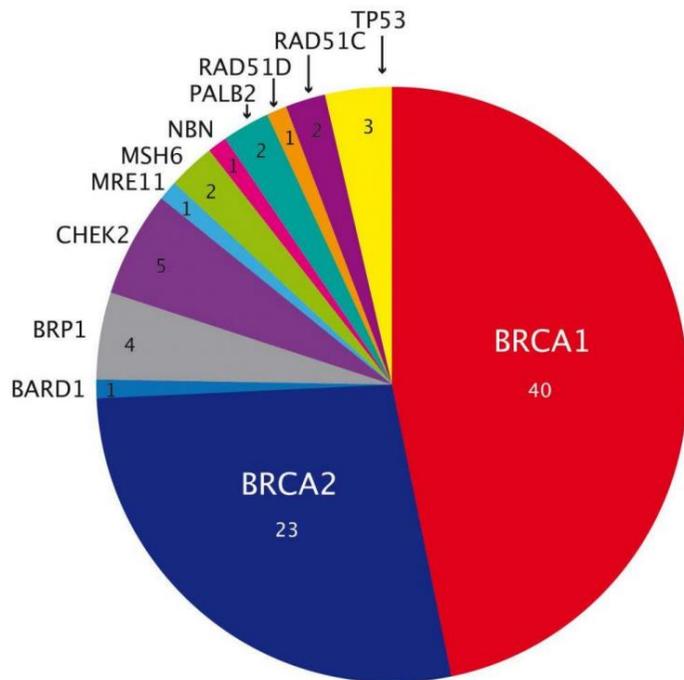
❑ FATTORI AMBIENTALI

- Inquinamento
- Abuso di alcool, fumo, radiazioni
- Obesità
- Dieta ricca di grassi



**ALTRI FATTORI GENETICI**

Mutazioni in geni diversi da BRCA1/BRCA2 ma che determinano ugualmente una carenza riparazione del DNA, analoga a quella che si verifica nei portatori di mutazione BRCA1/BRCA2



### Tumor risks for HR non BRCA genes

Gene	Cancer	Absolute risk	Specific surveillance (NCCN)
ATM	Breast Pancreatic	15-40% 5-10%	Yes Yes
ATR	-	-	No
BARD1	Breast	?	Yes
BLM	Breast	?	No
BRIP1	Ovarian Breast	>10% ?	Yes No
CHEK2	Breast Ovarian	15-40% -	Yes No
MRE11A	Breast Ovarian	- -	No No
NBN	Breast Ovarian	- -	No No
PALB2	Breast Ovarian Pancreatic	41-60% 3-5% 5-10%	Yes No Yes
RAD50	Breast Ovarian	- -	No No
RAD51C	Breast Ovarian	>10% 15-40%	No Yes
RAD51D	Breast Ovarian	>10% 15-40%	Si Yes

geni ad alta/ moderata penetranza, responsabili di un variabile incremento del rischio di sviluppare tumori della mammella/ovaio

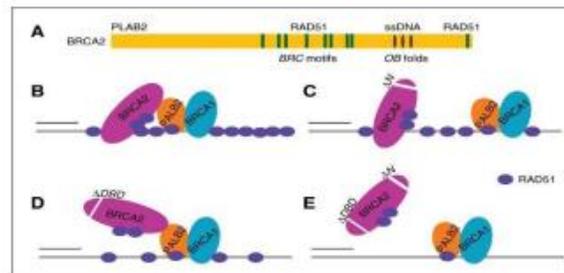
*N Engl J Med.* 2014 August 7; 371(6): 497–506. doi:10.1056/NEJMoa1400382.

## Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in *PALB2*

A.C. Antoniou, S. Casadei, T. Heikkinen, D. Barrowdale, K. Pykäs, J. Roberts, A. Lee, D. Subramanian, K. De Leeneer, F. Fostira, E. Tomiak, S.L. Neuhausen, Z.L. Teo, S. Khan, K. Aittomäki, J.S. Moilanen, C. Turnbull, S. Seal, A. Mannermaa, A. Kallioniemi, G.J. Lindeman, S.S. Buys, I.L. Andrulis, P. Radice, C. Tondini, S. Manoukian, A.E. Toland, P. Miron, J.N. Weitzel, S.M. Domchek, B. Poppe, K.B.M. Claes, D. Yannoukakos, P. Concannon, J.L. Bernstein, P.A. James, D.F. Easton, D.E. Goldgar, J.L. Hopper, N. Rahman, P. Peterlongo, H. Nevanlinna, M.-C. King, F.J. Couch, M.C. Southey, R. Winqvist, W.D. Foulkes, and M. Tischkowitz

Le mutazioni *PALB2* sono state rilevate nell'1-4% delle famiglie con *BRCA* negativo.

La mutazione di *PALB2* sono associate ad un aumentato rischio di cancro al seno, al pancreas e alle ovaie.



***PALB2***  
Cromosoma  
16p12.2

# Utilità dei pannelli multigenici

[www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)

Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 29), pp: 47064-47075

Research Paper

## Multiple-gene panel analysis in a case series of 255 women with hereditary breast and ovarian cancer

Gianluca Tedaldi<sup>1</sup>, Michela Tebaldi<sup>1</sup>, Valentina Zampiga<sup>1</sup>, Rita Danesi<sup>2</sup>, Valentina Arcangeli<sup>3</sup>, Mila Ravegnani<sup>2</sup>, Iliaria Cangini<sup>1</sup>, Francesca Pirini<sup>1</sup>, Elisabetta Petracci<sup>4</sup>, Andrea Rocca<sup>5</sup>, Fabio Falcini<sup>2</sup>, Dino Amadori<sup>5</sup> and Daniele Calistri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Biosciences Laboratory, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola, Italy

<sup>2</sup>Romagna Cancer Registry, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola, Italy

<sup>3</sup>Department of Medical Oncology, Ospedale Infermi, Rimini, Italy

<sup>4</sup>Unit of Biostatistics and Clinical Trials, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola, Italy

<sup>5</sup>Department of Medical Oncology, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola, Italy

**255 pts con BC e OC, 94 geni coinvolti nei tumori ereditari in NGS.**

- 57(22.3%) mutazioni patogene in **BRCA1/2**,
- 17 (6.6%) mutazioni patogene in altri geni: **PALB2, ATM, BRIP1, RAD51D, MSH6, PPM1D, RECQL4, ERCC3, TSC2, SLX4.**
- **PALB2** era il gene più frequentemente mutato (6/17)

## INDICAZIONI ALL'ESECUZIONE DEL TEST



- numero di parenti affetti*
- tipo di neoplasia*
- tumori primitivi multipli*
- età alla diagnosi*
- caratteristiche istologiche, immunoistochimiche e molecolari*

Queste variabili sono organizzate in criteri che, se soddisfatti, rendono indicato l'invio alla **Consulenza Genetica Oncologica** per l'effettuazione del **test molecolare per la ricerca delle mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2**, in accordo con le indicazioni presenti nelle linee guida nazionali e internazionali

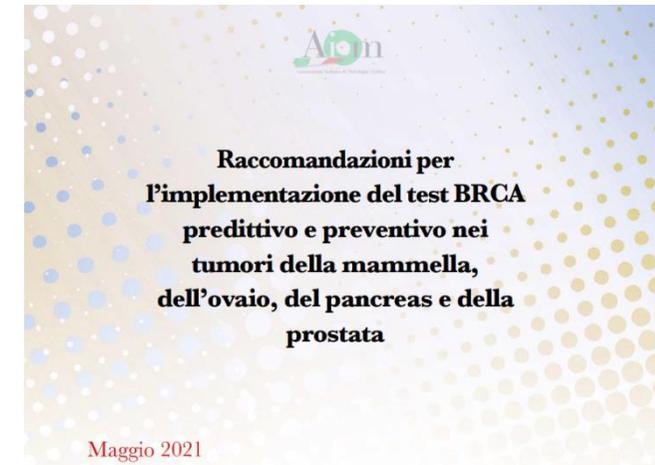


## Criteria di accesso alla consulenza genetica oncologica

Storia personale di:
1. Carcinoma mammario maschile
2. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
3. Donna con carcinoma mammario < 36 anni
4. Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni
5. Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni
6. Donna con carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline a qualsiasi età
7. Adenocarcinoma pancreatico metastatico
8. Carcinoma prostatico metastatico
Storia personale di carcinoma mammario < 50 anni e familiarità di primo grado <sup>a,b</sup> per:
- Carcinoma mammario < 50 anni
- Carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline a qualsiasi età
- Carcinoma mammario bilaterale
- Carcinoma mammario maschile
- Carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico
- Carcinoma prostatico metastatico
Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, prostatico metastatico o pancreatico localmente avanzato o metastatico in 2 o più parenti in primo grado <sup>a,b</sup> tra loro (di cui uno in primo grado con lei <sup>a,b</sup> )
Storia familiare di: Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare

<sup>a</sup> Parenti di primo grado = genitori, fratelli/sorelle e figli

<sup>b</sup> Per i tumori mammari e ovarici, nel lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie)



Obiettivi

- ❖ Accertare, attraverso la ricostruzione della storia clinica personale e familiare e la costruzione dell'albero genealogico, la possibilità di una **predisposizione ereditaria allo sviluppo delle neoplasie**
- ❖ Aiutare la persona che la richiede a **comprendere le basi scientifiche su cui si basano sia la stima del rischio sia le misure di sorveglianza**
- ❖ Valutare la sussistenza dei **criteri minimi per l'esecuzione del test genetico** mirato alla identificazione di mutazioni nei geni di predisposizione al tumore della mammella/ovaio BRCA1 e BRCA2 e acquisire un **consenso informato all'esecuzione del test**
- ❖ Illustrare **indicazioni, benefici e limiti dell'indagine genetica**

*Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)-Gruppo di Lavoro Genetica Oncologica*

A causa della loro complessità e delle relative implicazioni di carattere clinico-prognostico, psico-sociale, etico e legale ed economici, è opportuno che **l'applicazione dei test genetici per l'identificazione di un rischio ereditario di cancro della mammella/ovaio** debba essere **limitata ai soli soggetti accuratamente selezionati** secondo modalità ben definite, nello specifico, attraverso i **criteri d'accesso per il test BRCA**



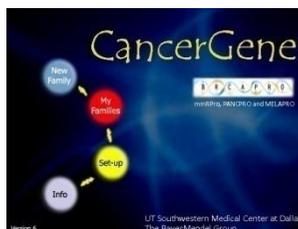
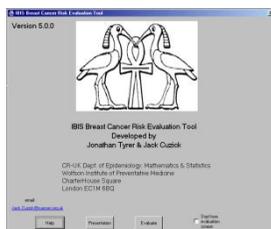
**test appropriato in presenza di una  
probabilità di mutazione BRCA1-BRCA2 maggiore del 10%**



## modelli per il calcolo della probabilità di mutazioni geniche BRCA1/2

Vari modelli sono stati sviluppati per stimare la probabilità che un individuo o una famiglia abbia una mutazione germinale in BRCA1 o BRCA2

- \* BRCAPRO – modello computerizzato basato sull'anamnesi familiare e differenti modelli di calcolo.
- \* Frank or Myriad Model/Tables – impiego dell'anamnesi personale e familiare.
- \* BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) – calcolo basato sull'anamnesi personale e familiare sul server dell'Università di Cambridge.
- \* Tyrer-Cuzick (IBIS Breast Cancer Risk Evaluator)
- \* The Penn II Risk Model



BOADICEA v5

Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm  
Welcome



The Penn II Risk Model



*BRCA* Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in *BRCA* Mutation–Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group

Kathryn Alsop, Sian Fereday, Cliff Meldrum, Anna deFazio, Catherine Emmanuel, Joshy George, Alexander Dobrovic, Michael J. Birrer, Penelope M. Webb, Colin Stewart, Michael Friedlander, Stephen Fox, David Bowtell, and Gillian Mitchell

**The contribution of deleterious germline mutations in *BRCA1*, *BRCA2* and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population** 

Honglin Song ✉, Mine S. Cicek, Ed Dicks, Patricia Harrington, Susan J. Ramus, Julie M. Cunningham, Brooke L. Fridley, Jonathan P. Tyrer, Jennifer Alsop, Mercedes Jimenez-Linan ... [Show more](#)

*Human Molecular Genetics*, Volume 23, Issue 17, 1 September 2014, Pages 4703–4709, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu172>

## ORIGINAL RESEARCH

**Germline *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in Ovarian Cancer**

Utility of a Histology-Based Referral Strategy

Schrader, Kasmintan A. MBBS; Hurlburt, Jane MSc, RN; Kalloger, Steve E. MSc; Hansford, Samantha BSc; Young, Sean PhD; Huntsman, David G. MD; Gilks, C. Blake MD; McAlpine, Jessica N. MD

[Author Information](#) 

*Obstetrics & Gynecology*: August 2012 - Volume 120 - Issue 2 Part 1 - p 235-240  
doi: 10.1097/AOG.0b013e31825f3576

Human Cancer Biology

***BRCA1* and *BRCA2* Mutation Prevalence and Clinical Characteristics of a Population-Based Series of Ovarian Cancer Cases from Denmark**

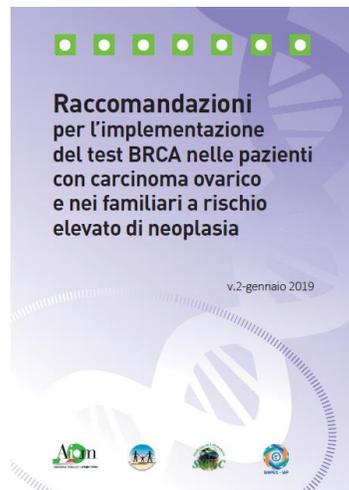
Marie Soegaard, Susanne Kruger Kjaer, Mark Cox, Eva Wozniak, Estrid Høgdall, Claus Høgdall, Jan Blaakaer, Ian J. Jacobs, Simon A. Gayther, and Susan J. Ramus

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4806 Published June 2008

- ❖ Pazienti affette da carcinoma ovarico presentano una prevalenza di varianti patogenetiche costituzionali *BRCA* >10%, indipendentemente dall'età alla diagnosi e dalla presenza di storia familiare per tumore della mammella /ovaio.
- ❖ La prevalenza di tali varianti patogenetiche aumenta nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso (17-20%) e nelle pazienti platino-sensibili (30-40%).
- ❖ Inoltre, circa il 25% delle portatrici di variante patogenetica *BRCA* hanno una diagnosi di carcinoma ovarico ad un'età superiore ai 60 anni

*Test BRCA e carcinoma ovarico*

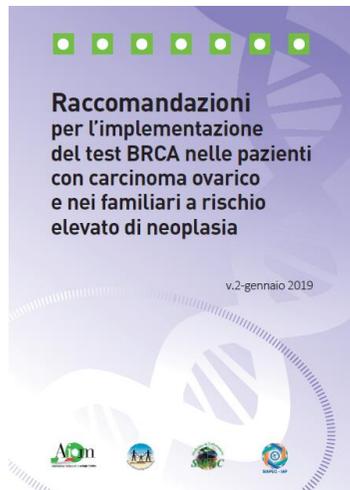
Sulla base di queste evidenze, si ribadisce la raccomandazione di proporre l'invio al **test BRCA sin dal momento della prima diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primitivo.**



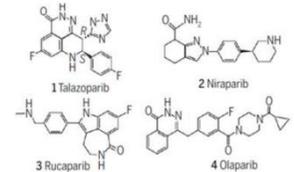
*La proposta di esecuzione del test BRCA al momento della diagnosi deve avvenire fornendo una **adeguata informazione su tutti gli aspetti collegati ai possibili risultati del test** e rispettando i tempi decisionali della paziente.*

## Test BRCA come test predittivo di efficacia alle terapie antitumorali

Le pazienti che risultano positive al test presentano un beneficio al **trattamento con PARP inibitori** superiore rispetto a quelle in cui non sono state riscontrate varianti patogenetiche

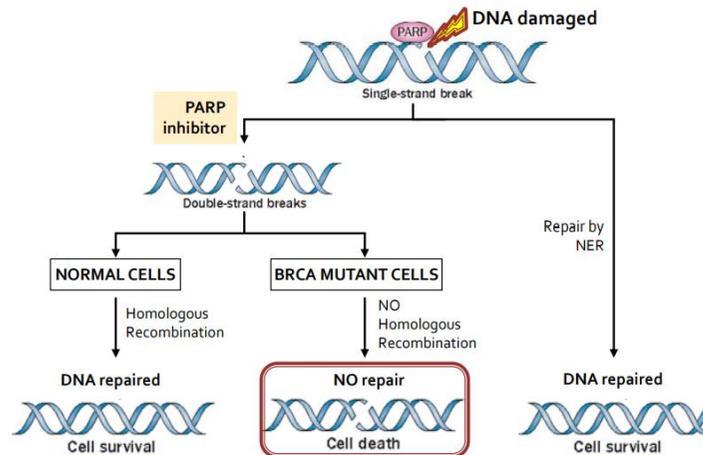


### Farmaci detti inibitori della Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARPi)

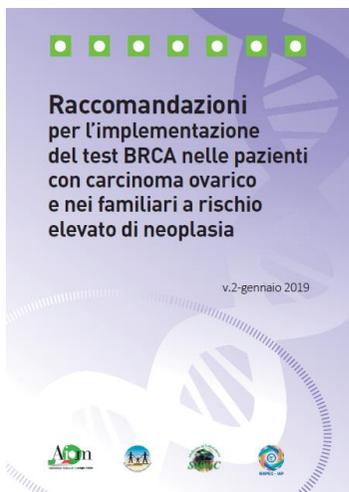


### PARP svolge un ruolo chiave nella riparazione di rotture a singolo filamento

- Si lega al sito del danno al DNA
- Genera catene ramificate di poli (ADP-ribosio) su diverse proteine
- Questi rami reclutano enzimi per la riparazione del DNA



È preferibile effettuare in prima istanza la ricerca delle mutazioni di BRCA1/2 su tessuto tumorale, in quanto il test BRCA su sangue periferico è in grado di evidenziare soltanto le varianti costituzionali/ereditarie.

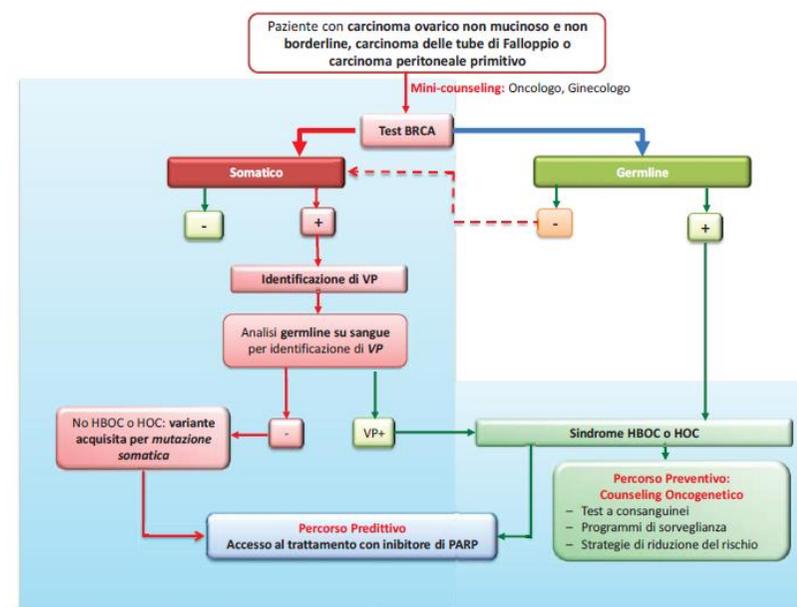


*Nel caso di variante acquisita somatica, la paziente avrà accesso ad eventuale trattamento con inibitore di PARP.*

*Nel caso di variante costituzionale (germinale), la pz potrà accedere sia al trattamento con inibitore di PARP, che a programmi di sorveglianza clinico-strumentale o a strategie di riduzione del rischio.*

Nel caso in cui il laboratorio di riferimento effettui esclusivamente il test su sangue periferico, per le pazienti che hanno un test germinale/costituzionale negativo, è opportuno inviare il tessuto tumorale ad altro laboratorio per ricerca delle varianti BRCA1/2 a livello somatico.

## Tipologie di test BRCA Carcinoma ovarico



Next Generation Sequencing (NGS)



## sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing-NGS)



## Genetica Molecolare: Workflow test genetico

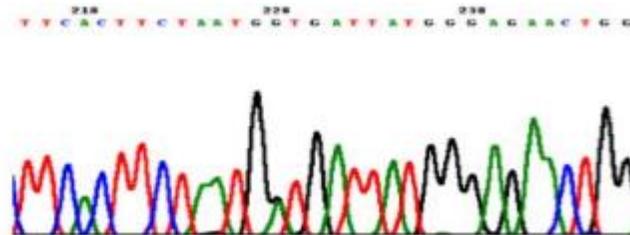
*capacità di sequenziare, in parallelo, milioni di frammenti di DNA.*



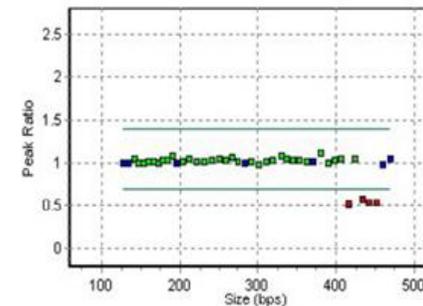
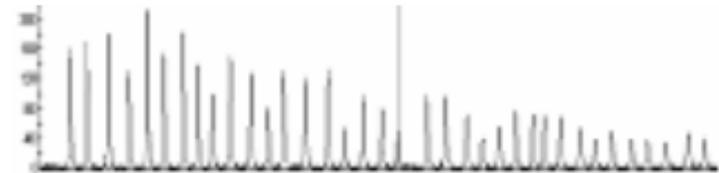
*-Il DNA viene sottoposto a sequenziamento massivo parallelo (MPS), secondo protocolli diversi a seconda della tecnologia utilizzata.*

*-I dati ottenuti dalle sequenze geniche vengono analizzati con l'utilizzo di software commerciali che identificano dapprima tutte le varianti presenti nella sequenza genomica analizzata e poi, tramite un sistema di filtraggio predefinito, selezionano quelle che potrebbero avere un significato per il gene in esame.*

*La presenza di una variante viene poi confermata con una seconda metodica (**sequenziamento secondo Sanger**)*



## MLPA per larghe delezioni o duplicazioni o riarrangiamenti genomici



Qualora tramite NGS non dovessero essere identificate varianti, si procede all'utilizzo di una seconda tecnica che permetta di identificare grosse delezioni/inserzioni nei geni BRCA1 e BRCA2 (Copy Number Variations o CNS).

La metodologia più comune è quella di **Multiplex Ligation Probe Amplification (MLPA)**, oppure **software che permettono di attuare sia NGS che CNV.**

Ditta	Descrizione	Target	Tecnologia	SNV/INDEL	CNV	Piattaforma NGS	VAF cut off	UMI	Software	CE-IVD (SNV)
Thermo Fisher	Ion Torrent™ OncoPrint™ BRCA Research Assay	BRCA1/2	Amplicon	Ger/Som	Ger/Som	Ion Torrent	5%	NO	Ion Reporter	NO
Agilent	BRCA MASTR Plus Dx	BRCA1/2	Amplicon	Ger/Som	Ger	Illumina		NO	Mastr Reporter	SI
Agilent	BRCA Tumor MASTR Plus Dx	BRCA1/2	Amplicon	Ger/Som	Ger	Illumina	1%	NO	Mastr Reporter	SI
SOPHiA Genetics	Hereditary Cancer Solution (HCS)	BRCA1/2 + 24 genes	Capure	Ger	Ger	Illumina		NO	SOPHiA DDM	SI
SOPHiA Genetics	Homologous Recombination Solution (HRS)	BRCA1/2 + 14 genes	Capure	Ger/Som	Ger/Som	Illumina	1%	NO	SOPHiA DDM	NO
SOPHiA Genetics	Mini Homologous Recombination Solution (HRS)	BRCA1/2 PTEN TP53	Capure	Ger/Som	Ger/Som	Illumina	1%	NO	SOPHiA DDM	NO
Devyser	Devyser BRCA1 & BRCA2 for NGS	BRCA1/2	Amplicon	Ger/Som	Ger/Som	Illumina	5%	NO	Amplicon Suite	SI
Diatech Pharmacogenetics	Myriapod® NGS BRCA1-2 panel	BRCA1/2 PALB2	Amplicon	Ger/Som	Ger/Som	Illumina Ion Torrent	5%	NO	Myriapod NGS Data Analysis Software	SI
QIAGEN	GeneRead QIAact BRCA Advanced DNA UMI Panel	BRCA1/2 TP53 PTEN	Amplicon	Ger/Som	Ger/Som	GeneRead	5%	SI		NO

**Tabella 2.** Soluzioni commerciali per lo studio dello stato mutazionale germinale/somatico dei geni BRCA1/2.

La decisione di effettuare il test è comunque individuale e si basa su un'attenta valutazione dei pro e dei contro di tale indagine genetica

### RISULTATO DEL TEST GENETICO



#### **Nessuna mutazione**

non è stata identificata alcuna variazione nei geni indagati, ma la storia familiare suggerisce una base genetica della malattia. Questo potrebbe significare:

è presente una mutazione che le attuali tecnologie non riescono ancora ad identificare

esiste un altro gene non ancora identificato che potrebbe causare la malattia in questo individuo

una mutazione non ancora identificata è presente nella famiglia, ma questo individuo non l'ha ereditata

nonostante la storia familiare, l'occorrenza della malattia è un evento casuale

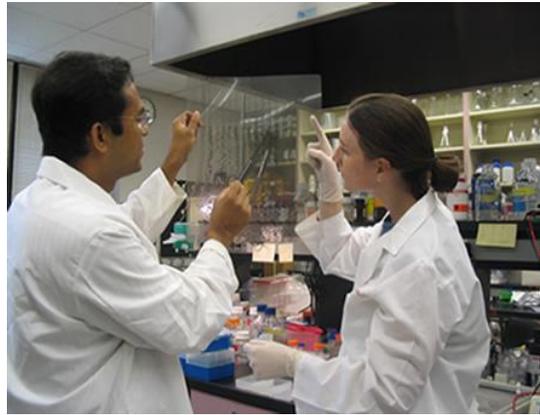
*CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA  
POST-TEST*

HBOC

- ❖ Comunicazione del risultato
- ❖ Rivalutazione del rischio oncologico
- ❖ Pianificazione del percorso di follow up (multidisciplinare)
- ❖ Eventuale supporto decisionale
- ❖ Eventuale supporto psicologico

*Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)-Gruppo di Lavoro Genetica Oncologica*

## conclusioni



La genetica del cancro si pone oggi nella prospettiva di predire l'insorgenza di un tumore e permettere un protocollo clinico di prevenzione della patologia.

In questo senso i test genetici sono uno strumento fondamentale e poderoso al fianco della Medicina per l'identificazione dei fattori di rischio.

L'analisi e l'anamnesi attenta che rispondono a linee guida ormai ben sperimentate sono sicuramente il supporto migliore per una definitiva accettazione dei test di predisposizione a malattie oncologiche come la ricerca delle mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2 correlate con la Sindrome del Cancro Ereditario della Mammella e dell'Ovaio (HBOC) e per l'utilizzo di tutti quegli screening di monitoraggio che risultano fondamentali in un corretto programma di prevenzione.



Gruppo di Studio di  
Genetica Umana

## WEBINAR LIVE GENETICA E CANCRO

26 Novembre 2021

Moderatore

Dr. Sebastiano Caruso

Coordinatore GDS Genetica Umana

### PROGRAMMA

#### 16.00 Saluti Istituzionali

Sen. Dr. Vincenzo D'Anna - Presidente Ordine Nazionale Biologi

Dr. Maurizio Durini - Presidente Consiglio Nazionale Biologi

#### 16.10 Predisposizione genetica allo sviluppo delle neoplasie

Dr. Domenico Dell'edera - U.O.S.D Lab. di Genetica Medica, P.O. Madonna delle Grazie MT

#### 16.30 Modificazioni epigenetiche causative di trasformazione neoplastica

Dr. Sebastiano Caruso - U.O.C. Lab. di Patologia Clinica e Microbiologia, P.O. "Vito Fazzi" LE

#### 16.50 Il tumore della mammella e dell'ovaio

Dr. Luigi Antonio Greco - UOC Patol. Clinica POC, Genetica Medica S.O. "S. Marco" Grottaglie TA

#### 17.10 La genetica delle leucemie e dei linfomi

Dr. Gianni Perla - U.O.C. Anatomia Patologica, IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II BA

#### 17.30 Le basi genetiche del tumore del colon

Dr. Orazio Palumbo - U.O.C. Genetica Med. IRCCS Casa Soll.vo della Sofferenza, S.G. Rotondo FG

#### 18.00 Discussione

#### Chiusura dei lavori

Dr.ssa Claudia Dello Iacovo, Delegato ONB Regione Puglia-Basilicata

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA  
Ordine Nazionale dei Biologi  
Delegazione di Puglia e Basilicata  
f.barretta@onb.it Tel. 080.6926697

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



Delegazione Regionale Puglia e Basilicata  
GdS Genetica Umana